FDA による法的処置　2010 年 11 月

1. FDA による法的処置とは?

法的処置とは、食品医薬品化粧品法に対する違反行為への対応として FDA によってとられる処置です。FDA が着手する可能性のある処置にはいくつかありますが、違反行為の深刻度と反復性によって決定されます。

査察は法的処置とは異なりますが、査察はコンプライアンスの向上と違反行為の予防に役立てられます。FDA は自発的なコンプライアンスを奨励しており、規制と査察を通してコンプライアンスを実現しようとしています。

しかしながら、FDA 査察で品質システムの問題、製品品質の問題、患者の安全性に対する懸念の証拠、その他が発見された場合には、査察は法的処置のひきがねとなります。

2. 処置の形式とは?

正式な処置が必要な場合に FDA が取る方法には 2 つのタイプがあります。即ち行政上の処分と司法上の処分です。この場合いかなる状況であっても、FDA はどちらか、あるいは両方のタイプの処分を執行します。

行政上の処分には以下のものが含まれます：査察所見報告書（Form FDA 483）、無題書簡、警告書、リコール、製品承認／認可の取り消し、輸入制限、民事上の罰金。

司法上の処分とは、米国司法省による連邦裁判所によって執行されるもので、以下のものが含まれます：製品の押収、差し止め命令、同意判決、刑事訴追。

3. 企業はどのようにして法的処置の対象となるのでしょう?

典型的なものとしては、査察の結果として違反行為が明確になった場合に発動する、というものです。違反行為の所見としては、品質システム規則、改修とリコール、MDR 規則、製品ラベリング規則、市販前承認／通知規制、その他に関する米国の法律に従っていなかった、などが挙げられます。FDA が施設を訪れてこれらの違反行為を発見した場合には、査察官は査察の終了時に「Form FDA 483（一般的に 483 と呼ばれる）」を企業に対して発行します。その企業が 483 で示された問題点を解決しない場合には、警告書が発行されます。

警告書は、マーケティングや宣伝についての重大な違反行為に対しても発行されます。警告書では企業に対して、15 実働日以内に是正処置計画についての回答を要求します。是正処置計画で違反行為の対処方法が明確でなく FDA が満足しない場合、或いは是正処置計画のタイムラインが不適切な場合、或いは公衆衛生に対するリスクが大きい場合には、FDA は更に進んだ行動を起こすことになります。

4. 法的処置の進行 – Optovue の場合

以下に添付する文書は、FDA による法的処置と、査察所見から製品リコールにいたる経過を示す例です。それぞれ和訳を付けてあります。483 は現在入手できませんが（米国情報公開法のもとで請求することは可能）、警告書で 483 について言及されています。

Optovue は眼科器具を製造し販売している企業です。リコールされる機器は RTVue で、「基準データベース」を含むソフトウェアバージョンを搭載しています。RTVue は機器の基本設計で市販前通知 510（k）認可を取得しています。しかしながら、RTVue ソフトウェアに対する変更により、新しい設計機器を販売する前に新しい 510（k）の認可取得が必要でした。Optovue は新しい 510（k）を提出せず、設計の安全性や有効性が変わった場合に新しい 510（k）を要求する米国の法律に対して違反を犯しました。

必要な 510（k）を提出しなかったため、企業は設計変更した RTVue の自発的リコールを実施することになりました。

5. この事例から学ぶこと

Optovue に対する法的処置で示されたように、ソフトウェアの改訂という非常に単純な問題が、莫大な出費、膨大な作業、マイナスの企業宣伝につながる可能性があります。この例では、ソフトウェアの変更が適切に評価（即ち、ソフトウェアバリデーション）されず、変更によって新しい 510（k）が必要になるかどうかが判断できませんでした。企業は警告書と製品リコールによって企業イメージに傷が付くことになりましたが、優良な品質システム手順書が運用されていれば、いずれの問題も回避できたはずです。

また、警告書で述べられているように、Optovue 品質システムの設計管理の部分（21 CFR 820 に含まれている）に欠陥又は不準拠がありました。更に、違反行為は苦情、サービス、従業員教育でも明らかとなっています。これらは全て品質システムに関する違反行為であり、適切に是正されない場合には即座に FDA による警告書の発行につながります。これらは品質システムの要素であり、FDA が査察に訪れる前にチェックして是正できるはずのものでした。

6. ケン・ブロック　コンサルティングにできることとは?

ケン・ブロック コンサルティング（KBC）では、ギャップ分析（監査を通じて品質システムの状況を評価し、FDA の品質システム要求事項と比較する）、FDA 模擬査察（FDA の査察官と同じ方法によって監査を実施する）、品質システム訓練（マネジメント管理、バリデーション、CAPA、設計管理、文書管理、その他について）、セミナー、その他の方法により、品質システム規則（21 CFR 820）へのコンプライアンスの実現を支援することができます。訓練とセミナーでは、ニーズに応じた内容で出張サービスを行います。その他にも、FDA 査察の準備、FDA 査察中のサポートなども可能です。KBC はこれまで日本におけるこれらの作業を全て成功裏に遂行しています。

更に KBC は広範囲に渡る製品についての 510（k）申請経験を有しており、製品変更（仕様変更、テクノロジー変更、取扱説明書や警告書の変更、材料変更）の後に申請が必要かどうかの判断に際して、法律的な観点から設計プロジェクトを支援することもできます。FDA 申請が必要な場合には、申請書類を準備し、FDA との連絡を担当します。このようにして Optovue のような経験を回避することができます。

Warning Letter:

Public Health Service
Food and Drug Administration
San Francisco District
1431 Harbor Bay Parkway
Alameda. CA 94502-7070
Telephone: 510/337-6700

WARNING LETTER

VIA UPS EXPRESS AND FACSIMILE

June 11, 2010

Mr. Jay Wai
President
Optovile, Inc.
45331 Northport Loop W
Fremont, California 94538

Dear Mr. Wai:

During an inspection of your firm located in Fremont, California between December 8, 2009 and January 8, 2010, investigators from the United States Food and Drug Administration (FDA) determined that your firm manufactures the RTVue Optical Coherence Tomography (OCT) with the Normative Database (NDB). Based on the labeling of your product, the RTVue OCT with NDB is indicated for the in vivo imaging and measurement of the retina, retinal nerve fiber layer, and optic disc as an aid in the diagnosis and management of retinal diseases.

Under section 201(h) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (the Act), 21 U.S.C. 321 (h), this product is a device because it is intended for use in the diagnosis of disease or other conditions or in the cure, mitigation, treatment, or prevention of disease, or are intended to affect the structure or function of the body.

Our inspection revealed your device is adulterated under section 501(f)(1)(B) of the Act, 21 U.S.C. 351(f)(1)(B), because you do not have an approved application for premarket approval (PMA) in effect pursuant to section 515(a) of the Act, 21 U.S.C. 360e(a), or an approved application for an investigational device exemption (IDE) under section 520(g) of the Act, 21 U.S.C. 360j(g). The device is also misbranded under section 502(o) of the Act, 21 U.S.C. 352(o), because you did not notify the agency of your intent to introduce the device into commercial distribution, as required by section 510(k) of the Act, 21 U.S.C.360(k). For a device requiring premarket approval, under Title 21, Code of Federal Regulations (CFR) 807.81(b), the notification required by section 510(k) of the Act, 21 U.S.C. 360(k), is deemed satisfied when a PMA is pending before the agency. The kind of information you need to submit in order to obtain approval or clearance for your device is described on the internet at http://www.fda.gov/cdrh/devadvice/3122.html. The FDA will evaluate the information you submit and decide whether your product may be legally marketed.

Our inspection also revealed that your devices are misbranded under section 502(t)(2) of the Act, 21 U.S.C. 352(t)(2), in that your firm failed or refused to furnish any material or information respecting the device that is required to comply with the requirements under section 519 of the Act and 21 CFR Part 803 - Medical Device Reporting (MDR). Specifically, you have failed to establish written procedures for MDR as required by 21 CFR 803.17. For example, during a review of your firm's complaint handling process, it was revealed that you have not implemented procedures for handling MDRs because **(b)(4)** of **(b)(4)** employees responsible for the review of complaints have not received training to your MDR procedure.

The FDA acknowledges your voluntary action to correct software versions 3.5 and higher that have been distributed to customer by issuing a "Roll Back" software update. This software update is designed to remove the NDB feature and bring your device into compliance. In addition, we acknowledge the receipt of your responses to the list of FDA-483 observations and that you have promised to correct those observations. At this time, your corrective actions are on going and the adequacies of them cannot be fully reviewed and evaluated.

You should take prompt action to correct the violations addressed in this letter. Failure to promptly correct these violations may result in regulatory action being initiated by the Food and Drug Administration without further notice. These actions include, but are not limited to, seizure, injunction, and/or civil money penalties. Federal agencies are advised of the issuance of all Warning Letters about devices so that they may take this information into account when considering the award of contracts. Additionally, premarket approval applications for Class III devices to which the Quality System regulation deviations are reasonably related will not be approved until the violations have been corrected. Requests for Certificates to Foreign Governments will not be granted until the violations related to the subject devices have been corrected.

Please notify this office in writing within 15 working days from the date you receive this letter of the specific steps you have taken to correct the noted violations, which may include notification of your current and past customers. Your response should also include an explanation of how you plan to prevent these violations, or similar violations, from occurring again. Include documentation of the corrective action you have taken. If your planned corrections will occur over time, please include a timetable for implementation of those corrections. If

corrective action cannot be completed within 15 working days, state the reason for the delay and the time within which the corrections will be completed.

Additionally in your response, please indicate what you plan to do with existing stock and products in the field that have been previously shipped.

In addition, FDA noted nonconformance with regards to section 501(h) of the Act, 21 U.S.C. 351(h), due to deficiencies of the Current Good Manufacturing Practice (CGMP) requirements of the Quality System (QS) regulation found at 21 C.F.R. Part at 21 C.F.R. Part 820. These deviations include, but are not limited to, the following:

1. Failure to validate the device software for the RTVue OCT with NDB, software versions 3.5 and 4.0 as required by 21 CFR 820.30(g). Specifically:

   a. Software 3.5 Version C, was tested between **(b)(4)**. The test result shows a failure with sequence **(b)(4)**. The failure was identified as **(b)(4)**, unreasonable video baseline, known "bug".

   b. Verification and Validation for Version D was approved on **(b)(4)** to address the test result identified from the testing of software Version C. Verification and Validation testing was performed on software 3.5 Version D, on **(b)(4)**. The report identifies a "Remaining Defect List" and Number **(b)(4)** is identified as "Critical", "Spectrometer Motor Error!" This software version was released on **(b)(4)** without addressing defect number **(b)(4)** and without supporting documentation software defect number **(b)(4)** was corrected.

   c. Verification and Validation test results/raw data for software 4.0, Version B, were performed on **(b)(4)** and **(b)(4)**. Sections of the test data were not performed, unsigned, and/or missing as follows:

      I. Section 16 - Cornea Module, not performed.
      II. Section 11 - Gridline Examine and Analyze, not performed.
      III. Section 10.2 - Verify **(b)(4)** new function, unsigned and undated.
      IV. Section 15 - Combined Progression of **(b)(4)** and **(b)(4)** scans, a test sequence was not performed.
      V. Unidentified Section, raw test data missing. This test section is signed-off by an employee, with a completion date of **(b)(4)**.

d. Electronic sign-off copy of the Verification and Validation Report for software 4.0, Version B. found the following:

      I. Section 16 - all sequence is entered as pass without supporting data to demonstrate the test was performed.
      II. Section 11 - all sequence entered as pass without supporting data to demonstrate the test was performed.
      III. Section 10.2 - contains an electronic signature of an employee, dated **(b)(4)**
      IV. Section 15 - all sequence entered as pass without supporting data to demonstrate the test was performed.
      V. Section 3.1 - Verify Calibration Data is entered as being completed on **(b)(4)** There is no supporting data to demonstrate sequence testing was performed. However, the last sequence test page of this test section is identical to a test performed by an employee on **(b)(4)**, not **(b)(4)** as entered into the firm's electronic sign-off copy.

   e. Verification and Validation report for software version 2.0 is not available for review. According to your employee, once the results are entered into your electronic report, the raw tests data are discarded. Therefore, you have no evidence the sequence testing was performed.

2. Failure to establish procedures for verifying that design outputs meets design input requirements as required by 21 CFR 820.30(f). Specially, design input criteria were established by the firm in the development of your clinical study to develop the NDB. The design output is to create a database that represents the normal population in all regions across the world. Once developed, the NDB allows clinicians to compare individual patient results to values observed in normal patient population. To create this database, specific inclusion and exclusion criteria were outlined for a multi-site study in the **(b)(4)**

   In the review of the data, it was identified that:

   a. A subject was enrolled into the study that met the exclusion criteria, but data obtained from this subject was included in the NDB.
   b. Clinical data collected from study subjects meeting the inclusion criteria were not including in the NDB.
   c. Data obtained and inputted into the NDB to represent the Hispanic population were all taken from the **(b)(4)** area, not from its multi-site locations.

3. Failure to implement compliant handling procedures in reviewing and evaluating customer reports of device failures as required by 21 CFR 820.198(a). Specially, in-house servicing records contain events of reported device failures that were not entered and/or handled as product complaints.

   a. An electronic file titled, **(b)(4)** revealed service dates ranging from **(b)(4)**. This spreadsheet identify the date of service, unit model, serial number, consumer contact information, subject matter, the fix, the service date, and close date. In the review of the electronic record, the types of problems entered are as follows:

      I. Cannot turn on SLD, RTVue 100 with software version 3.5.2.5. The correction was not identified and the source of the problem is identified as the scanner.
      II. Segmentation failed on NHH4, RTVue 100 with software version 3.5.25. The correction is identified as "application" and the source of the problem was identified as "algorithm error".
      III. Error, spectrometer signal auto, RTVue 100 with software 3.6.12. The correct is identified as "other" and the source of the problem is "other".
      IV. Spectrometer failed, RTVue 100 with software version 3.5.2.5. The correction is identified a "part replacement" and the source of the problem is the spectrometer.
      V. Spectrometer failed, RTVue 100 with software version 3.6.0.12. The correction is identified as "part replacement" and the source of the problem is the spectrometer.

   b. An electronic file titled, "**(b)(4)** " contains a list of service call and/or complaints reported between **(b)(4)** and **(b)(4)**. The types of service issues and/or complaints found are as follows:

      I. Found frame grabber bad, replaced frame grabber now appears spectrometer has other problems. The complaint closed without further investigation.

II. Customer is asking for assistance with video problem. Assisted with troubleshooting video problem, service closed without investigation.
III. Customer reported, unable to scan due to low signal strength. Your service representative went online and discovered the spectrometer signal almost flat with thick red line. Service representative was unable to reduce noise or raise signal strength, and noted the spectrometer requires replacement. Case closed without further investigation.
IV. Customer having problems with spectrometer and has been replaced twice. Recommend replacing scanner and CAM, rev. B. Scanner to be shipped. Case closed without further investigation.

c. An electronic file titled "**(b)(4)**", containing a list of service issues from **(b)(4)**. The types of service Issues found include:

I. Customer received an error message: "Spectrometer motor not exist or too slow". The problem was identified as the spectrometer's stepper motor requiring replacement. The part was shipped to customer and problem resolved. Case closed without performing an investigation.
II. Customer called and reported low signal readings on their scans. Firm verified bold red signal on the spectrometer readings. The scanner was repaired and the case closed without performing an investigation.
III. Customer report continuous problem with the spectrometer signal, "Unable to initialize spectrometer auto alignment". Your service technician cannot trouble shoot the problem. The reported event was corrected by rebooting and the case closed without performing an investigation.
IV. Customer report SLD and PZT alignment error. Adjustments were made to the device and reported to work properly. Customer called again and reported field service visited site, made adjustments to machine, and the original error message returned. The problem was corrected by replacing a scanner part. Case closed without performing an investigation.

d. The review of clinical study reports shows reported failures that were not investigated. In the review of clinical study reports, there were many reports of weak signals and abnormal VF. These reported device failures were not investigated or identified as consumer complaints.

e. The review of marketing questionnaires shows reported events where the device did not perform as expected. No reports were generated to evaluate or investigate the noted problems of product dissatisfaction.

4. Failure to establish procedures to ensure that all complaints are evaluated to determine whether a complaint should be filed as a Medical Device Report as required by 21 CFR 820.198(a)(3). Specially, your complaint procedure lacks the ability to capture patient involvement; therefore, you are unable to evaluate whether the complaint represents an event requiring the submission of a Medical Device Report as required by 21 CFR 820.198(a)(3).

5. Failure to establish Servicing procedures as required by 21 CFR 820.00(a). Specially, your service manual does not address issues related to software failures.

6. Failure to ensure employees are adequately trained to perform their assigned duties as required by 21 CFR 820.25(b). Specially, you have **(b)(4)** Technical Support Engineers. As outlined by the position description, these individuals are responsible for providing verbal and written support to end users, sales representatives, and international distributors. These individuals are also responsible for resolving service and technical problems. In the review of training records, **(b)(4)** employees received training to the firm's complaint handling and MDR procedures. Additionally, your training procedure, DOC# **(b)(4)**, date **(b)(4)** shows that each department manager/supervisor is responsible for ensuring that all their employees, contractors, and consultants are qualified and trained to perform their assigned job and to ensure that there are records of formal training. Additionally, during a Technical Support Personnel do not have the necessary education, background, or experience to adequately perform their job duties. According to "**(b)(4)**", it states that technical support personnel are responsible for deciding "Case Reason" and determining if the "Report received that reasonably suggest one of Optovue's marketed devices may have caused or contributed to death or serious injury of a patient," or "Report received that reasonably suggests a device malfunction(s) has the potential to cause serious injury, serious unanticipated deterioration in health or death of a patient, user or other person." A review of **(b)(4)** technical support personnel's resumes shows that **(b)(4)** individuals have training, education, and experience in the fields of electronic specific to installation, upgrading, and repairing and maintenance of equipment. Neither individual has any medical background or experience in order to determine if"a device malfunction(s) has the potential to cause serious injury, serious unanticipated deterioration in health or death of a patient, user or other person."

Your response should be sent to: Mr. Lawton Lum, Compliance Officer, 1431 Harbor Bay Parkway, Alameda, California 94052. If you have any questions about the content of this letter please contact: Mr. Lum at (510) 337-6792 or by fax at (510) 337-6703.

Finally, you should know that this letter is not intended to be an all-inclusive list of the violations at your facility. is your responsibility to ensure compliance with applicable laws and regulations administered by FDA. The specific violations noted in this letter and in the Inspectional Observations, Form FDA 483, issued at the close of the inspection may be symptomatic of serious problems in your firm's manufacturing and quality assurance systems. You should investigate and determine the causes of the violations, and take prompt actions to correct the violations and to bring your products into compliance.

Sincerely yours,

/s/

Barbara J. Cassens.
District Director

食品医薬品局

警告書

2010 年 6 月 11 日
Mr. Jay Wai
President
Optovue, Inc.
45331 Northport Loop W
Fremont, California 94538

Dear Mr. Wai:

2009 年 12 月 8 日から 2010 年 1 月 8 日の期間に、カリフォルニア州フレモントにある貴社を査察中に、FDA 査察官は貴社が NDB 付き RTVue OCT を製造していると判断した。貴製品のラベリングによると、NDB 付き RTVue OCT は、網膜疾患の診断と管理の補助として、網膜・網膜神経線維束・視神経乳頭の生体内撮像を意図したものである。

連邦食品医薬品化粧品法(Act) 21 U.S.C. 321 (h)のセクション 201(h) の下で、当該製品は機器である。なぜなら、疾病その他の状況の診断、又は疾病の治癒・軽減・治療・予防のために使用されたり、人体の構造や機能に影響を与えるように意図されたものであるからである。

我々の査察で、貴製品が Act、21 U.S.C. 351(f)(1)(B)のセクション 501(f)(1)(B)の下で粗悪品であることが明らかになった。なぜなら、Act、21 U.S.C. 360e(a)のセクション 515(a)に準拠した PMA 承認を受けていないか、Act、21 U.S.C. 360j(g)のセクション 520(g) の下で IDE の承認を受けていないからである。当該製品はまた、Act、21 U.S.C. 352(o)のセクション 502(o)の下で不正表示品である。なぜなら Act、21 U.S.C.360(k)のセクション 510(k)の要求に従って、当局に製品を販売する意図を報告していないからである。21 CFR 807.81(b)の下 PMA が要求される機器については、Act、21 U.S.C.360(k)のセクション 510(k)で要求される通知は、PMA が当局で審理中は充足されているとみなされる。当該機器の承認または認可を得るために提出しなければならない情報は、http://www.fda.gov/cdrh/devadvice/3122.html に記載されている。FDA は貴社から提出される情報を評価し、貴製品が合法的に販売できるかどうかを決定する。

また我々の査察では、Act のセクション 519 及び 21 CFR Part 803 医療機器報告 (MDR)の下、要求事項を遵守するために必要な資料や情報を提供することを怠った或いは拒否したという点において、貴社製品が Act、 21 U.S.C. 352(t)(2)のセクション 502(t)(2)の下で不正表示品であることも明らかになった。具体的には、21 CFR 803.17 で要求された MDR 手順書を構築していない。例えば、貴社の苦情処理工程を審査しているとき、MDR を処理する手順書を実施していないことが明白となった。なぜなら、苦情を審査する責任がある従業員が MDR 手順書の訓練を受けていなかったからである。

FDA は、顧客に流通していたバージョン 3.5 以上のソフトウェアを「ロールバック」ソフトウェアの更新によって修正した貴社の自発的行動を認める。このソフトウェアの更新は、NDB 機能を除去して機器のコンプライアンスを実現するために設計されている。それに加え、FDA-483 所見のリストに対する貴社回答を受領し、これら所見の修正を約束したことも認める。現時点では貴社の是正処置は継続中であり、その適正を完全に審査し評価することは不可能である。

貴社は本書簡で扱われている違反行為を是正するため即座に行動を起こすべきである。これらの違反行為を即座に是正できない場合には、FDA はこれ以上の通知をせずに法的措置を開始する可能性がある。これらの処置とは、押収、差し止め命令、民事上の罰則などを含むが、それらに限られたものではない。連邦政府機関には機器に関する警告書が連絡され、契約締結の際にはこの情報が考慮される可能性がある。それに加え、品質システム規則の逸脱に関連するクラス III 機器の PMA は、違反行為が是正されるまで承認されないであろう。外国政府への証明書要請も、対象機器に関する違反行為が是正されるまで認められないであろう。

本書間の受領日から 15 実働日以内に、貴社が違反行為を是正するために取った具体的なステップについて本事務所に知らせるように。それには貴社の現在及び過去の顧客の通知を含む可能性がある。回答には、これらの違反行為或いは同様の違反行為が再発することを予防する計画についての説明も入れること。貴社が行った是正処置についての記録も入れるように。もしも計画された是正が長期に渡る場合には、それら是正実施についての予定表を入れるように。もしも是正処置が 15 実働日以内に完了しない場合には、遅れる理由と、是正が完了する時期とを記述すること。

更に回答書では、出荷場所にある在庫と製品をどうするかという計画についても説明すること。

更に FDA は、Act、21 U.S.C. 351(h)のセクション 501(h)に対する不適合も発見した。それは 21 C.F.R. Part 820 の品質システム規則の CGMP に対する逸脱のためである。その逸脱とは以下を含むが、それらに限られたものではない：

1. NDB のある RTVue OCT のバージョン 3.5 と 4.0 の機器ソフトウェアについて、21 CFR 820.30(g)で要求されたバリデーションを実施しなかった。具体的には：

    a. ソフトウェア 3.5 バージョン C は、XXXXの期間にテストされた。テスト結果は、シークエンスXXXXの欠陥を示している。欠陥は「バグ」であるXXXX、不合理なビデオベースラインと特定された。

    b. バージョン D の確認作業とバリデーションは、バージョン C のテスト結果に対処したものであり、XX月XX日に承認された。ソフトウェア 3.5 バージョン D の確認作業とバリデーションはXX月XX日に実施された。報告書では「残存する欠陥リスト」を明確にし、XX番は「重大」、「分光計エラー！」と特定された。このソフトウェアバージョンは、欠陥番号XXに対処せずに、また欠陥XXが修正されたことを示す記録なしに、XX月XX日にリリースされた。

    c. ソフトウェア 4.0 バージョン B については確認作業とバリデーションがXX月XX日に実施された。以下のように、いくつかのセクションは実施されていないかったり、署名がなかったり、抜けていたりする。

        i. セクション 16－Cornea Module、実施されなかった
        ii. セクション 11－Gridline Examine and Analyze、実施されなかった
        iii. セクション 10.2－新しいXXXX機能の確認作業、署名と日付がない
        iv. セクション 15－XXXXとXXXXスキャンの Combined Progression、テストシークエンスが実施されなかった
        v. 特定されていないセクション、生データがない。このセクションはXX月XX日の日付で従業員により承認されている。

d. ソフトウェア 4.0 バージョン B の確認作業とバリデーション報告書の電子承認されたコピーは以下の通りである

   i. セクション 16ーテストが実施されたことを裏付けるデータなしに、全てのシークエンスが合格と入力されている
   ii. セクション 11ーテストが実施されたことを裏付けるデータなしに、全てのシークエンスが合格と入力されている
   iii. セクション 10.2ーXX月XX日付けで従業員の電子署名がある
   iv. セクション 15ーテストが実施されたことを裏付けるデータなしに、全てのシークエンスが合格と入力されている
   v. セクション 3.1ーキャリブレーションデータ確認がXX月XX日に完了したと入力されている。シークエンステストが実施されたことを裏付けるデータが存在しない。しかしながら、このセクションの最後のシークエンスページは、XX月XX日に従業員によって実施されたテストと同一であるが、電子署名のあるページに入力された日付とは異なる。

e. ソフトウェアバージョン 2.0 の確認作業とバリデーションの報告書は提供されず審査できなかった。貴社従業員によると、結果がひとたび電子報告に入力されると、生データは廃棄される。従って、シークエンステストが実施された証拠が存在しない。

2. 21 CFR 820.30(f)で要求されたように、設計アウトプットが設計インプットに適合していることを確認する手順書を構築していない。特に、設計インプットの基準は NDB を開発するための臨床研究で貴社によって開発された。設計アウトプットは、世界中のあらゆる地域での正常な母集団を代表するデータベースを作成することである。ひとたび開発されたら、臨床医は NDB によって、患者の個人結果を正常な患者母集団で観察された値と比較することができる。このデータベースを作成するため、複数の場所での研究のための、具体的な包含と排除の基準がXXXXで概説されている。

   データの審査で、以下のことが明らかになった：

   a. 排除の基準に当てはまる一人の被験者が研究に登録されたが、この被験者から得られたデータは NDB に包含された。
   b. 包含の基準に当てはまる被験者たちから収集された臨床データは、NDB に包含されなかった。
   c. ヒスパニックの患者集団を代表するものとして入手されインプットされたデータは全てXXXX地域から取られたものであり、複数の場所から取られたものではない。

3. 21 CFR 820.198(a)で要求されたように、機器の不具合に関する顧客報告を審査し評価する苦情処理手順書が実行されていない。特に、機器の不具合を報告する事象が含まれた社内サービス記録が、製品苦情として入力 and/or 処理されていない。

   a. XXXXという題名の電子ファイルはXXXXの期間のサービス日を明らかにしていた。このスプレッドシートでは、サービス日・ユニットモデル・シリアル番号・顧客連絡情報・件名・修理・完了日が特定されている。電子記録の審査で、問題となったのは以下である：

i. ソフトウェアバージョン 3.5.2.5 の RTVue 100 では SLD がオンにならない。修正は特定されていない。また問題の源はスキャナーであると特定されている。
ii. ソフトウェアバージョン 3.5.25 の RTVue 100 では NHH4 でセグメンテーションができない。修正は「アプリケーション」であると特定され、問題の源は「アルゴリズムエラー」であると特定された。
iii. ソフトウェアバージョン 3.5. 12 の RTVue 100 では分光計自動シグナルのエラーが発生した。修正は「その他」であると特定され、問題の源は「その他」と特定された。
iv. ソフトウェアバージョン 3.5.2.5 の RTVue 100 では分光計の不具合が発生した。修正は「部品交換」と特定され、問題の源は分光計である。
v. ソフトウェアバージョン 3.6.0.12 の RTVue 100 では分光計の不具合が発生した。修正は「部品交換」と特定され、問題の源は分光計である。

b. XXXXという題名の電子ファイルはXXXXの期間に報告されたサービス要請 and/or 苦情を全てリストしている。サービス and/or 苦情での問題は以下である:

i. フレーム取込み器に問題があり、フレーム取込み器が交換されたが、分光計に別の問題が発生した。それ以上の調査は行われず苦情を終了させた。
ii. 顧客がビデオに関する問題について支援を求めた。ビデオの問題解決は支援したが、調査が行われずにサービスを終了させた。
iii. 信号が弱いためにスキャンができないと顧客が報告した。サービス要員はオンラインで、分光計の信号が太い赤線と殆ど平らになっていることを発見した。サービス要員はノイズを軽減することもシグナルの強度を上げることもできず、分光計の交換が必要であるとメモした。それ以上の調査は行われず苦情を終了させた。
iv. 顧客の分光計に問題があり、二回交換した。スキャナー、カメラ、B 版スキャナーの出荷を推奨した。それ以上の調査は行われず苦情を終了させた。

c. XXXXという題名の電子ファイルはXXXXの期間のサービスを全てリストしている。サービスの問題は以下である:

i. 顧客は「分光計のモーターが存在しない又は遅すぎる」というエラーメッセージを受けた。問題は分光計のステッピングモーターであり交換が必要であるとされた。部品が顧客に送られ、問題は解決した。調査は行われずに本事例を終了させた。
ii. 顧客はスキャンの信号読み取りが低いと電話で報告した。分光計読み取りの太い赤信号が確認された。スキャナーを修理し、調査は行われずに本事例を終了させた。
iii. 顧客には分光計信号の問題が続いていた。分光計自動アライメントの初期化ができないというものである。サービス技師は問題の解決ができなかった。報告された事例は再起動によって是正された。調査は行われずに本事例を終了させた。
iv. 顧客は SLD と PZT のアライメントエラーを報告した。機器の調整が行われ適切な作業が報告された。顧客は再度電話を掛け、サービス要員が訪問し、機械の調整が行われたが、もとのエラーメッセージが現れた。問題はスキ

ャナーの部品交換によって是正された。調査は行われずに本事例を終了させた。

d. 臨床試験報告書の審査では、調査されない不具合報告が明らかとなった。臨床試験報告書の審査では、弱い信号と異常な VF の事例が数多く報告されていた。この報告された機器不具合は、調査されなかったり、消費者苦情として特定されなかった。

e. 市場アンケートの審査では、機器が期待通りには作動しないという事例が報告されていた。製品に対する不満の問題を評価したり調査したりする報告書は全く作成されていない。

4. 21 CFR 820.198(a)(3)に従って苦情が MDR として報告されるべきかどうかを評価し判断する手順書が構築されていない。特に、貴社の苦情手順書では患者の関与を捕らえることができない。従って、苦情は 21 CFR 820.198(a)(3)に従って MDR の提出が必要な事例を示すものであるかどうかの判断ができない。

5. 21 CFR 820. 200(a)で要求されたサービス手順書の構築がされていない。特に、貴社のサービスマニュアルではソフトウェア不具合に関する問題が取り扱われていない。

6. 21 CFR 820.25(b)で要求されたように、従業員が担当作業を遂行するために適切な教育訓練が保証されていない。特に、貴社にはXXXX技術支援エンジニアがいる。職務内容の記述によると、これらの要員は、エンドユーザー・販売要員・国際販社に対して、口頭及び文書によるサポートを提供する責任がある。これらの要員はまた、サービスおよび技術の問題点を解決する責任がある。教育訓練記録の審査では、XXXX従業員が、苦情処理と MDR の手順書に対して教育訓練を受けている。また、XX月XX日付、文書番号XXXXの教育訓練手順書では、各部門長／監督者は、全ての従業員・供給業者・コンサルタントが資格要件を満たしており、与えられた職務を遂行するための教育が行われることを保証し、正式な教育訓練の記録が存在することを保証する責任がある。更に、技術支援エンジニアには職務を遂行するために必要な教育、背景、経験が欠けている。「XXXX」によると、技術支援エンジニアには「事例理由」を決定し、「Optovue の市販製品が死亡事故や重篤な怪我を引き起こした又は誘引した可能性があることを合理的に示す報告を受領した」かどうかを判断したり、「機器不具合が、患者・ユーザー・その他の者に対して重篤な怪我・重篤な不測の健康劣化・死亡事故の潜在的原因となることを合理的に示す報告を受領した」かどうかを判断する責任がある。技術支援エンジニアの履歴書を審査したが、特に据付・アップグレード・装置の修理とメンテナンスについての電子分野で、教育訓練と経験を有している。いずれの要員も、「機器不具合が、患者・ユーザー・その他の者に対して重篤な怪我・重篤な不測の健康劣化・死亡事故の潜在的原因となる」かどうかを判断できるような、医療に関する背景又は経験を有していない。

貴社の回答は以下に送ること：Mr. Lawton Lum, Compliance Officer, 1431 Harbor Bay Parkway, Alameda, California 94052　本書間の内容についての問い合わせは以下に連絡すること：Mr. Lum at (510) 337-6792 or by fax at (510) 337-6703

最後に、本書間には貴社施設での違反行為を全てリストする意図はないことを理解するように。適用を受ける法律と FDA が管理する規制に対してコンプライアンスを確保するのは貴社の責任であ

る。本書間及び査察終了時に発行された査察所見 Form FDA 483 に挙げられた具体的な違反行為は、貴社の製造システムと品質保証システムにおける、深刻な問題の症状にすぎない可能性がある。貴社は調査を行い違反行為の根本原因を判断し、違反行為を是正するために速やかに行動を起こし、貴社製品にコンプライアンスをもたらさなければならない。

Sincerely yours,

Barbara J. Cassens.
District Director

Product Recall:

Class 2 Recall
Optovue RTVue Optical Coherence Tomography with Normative Database

Date Posted	March 15, 2010
Recall Number	Z-1131-2010
Product	Optovue RTVue Optical Coherence Tomography (OCT), Model-RT100 with software versions 3.0.x.x and higher, with Normative Database, manufactured by Optovue, Fremont, CA The RTVue is an optical coherence tomography system indicated for the in vivo imaging and measurement of the retina, retinal nerve fiber layer, optic disk, and for cornea and anterior eye scans as an aid in the diagnosis and management of retinal disease.
Code Information	Serial Numbers from 10005 to 11805 (serial number are sequential)
Recalling Firm/ Manufacturer	Optovue Inc. 45331 Northport Loop W Fremont, California 94538-6417
Reason for Recall	Marketed without proper 510(k)-- No 510(k) clearance for Optovue RTVue Model-RT100 with Software Versions 3.0.x.x and higher which includes the Normative Database.
Action	The firm is preparing a software "Roll Back" version of software to disable the NDB and other features, ensuring that this version will work properly. A customer notification letter is provided as well as a correction verification form, installation instructions and user manual. If there are any questions, please call 1-866-344-8948.
Quantity in Commerce	1800 units
Distribution	Nationwide and Worldwide

クラス 2 リコール
Optovue RTVue
基準データベース付きOCT

掲載日	2010 年 3 月 15 日
リコール番号	Z-1131-2010
製品	Optovue RTVue Optical Coherence Tomography (OCT), バージョン 3 以上のソフトウエアを搭載する Model-RT100, 基準データベース付き, 製造者 Optovue カリフォルニア州フレモント RTVue は、光断層映像システムであり、網膜・網膜神経線維束・視神経乳頭の生体内撮像と測定、及び網膜疾患の診断と管理の補助として角膜と後眼部をスキャンすることを意図したものである。
コード情報	シリアル番号 10005 から 11805 まで (続き番号)
リコール企業/製造業者	Optovue Inc. 45331 Northport Loop W Fremont, California 94538-6417
リコールの理由	適切な 510(k)認可を得ずに販売していた -- バージョン 3 以上のソフトウエアを搭載する、基準データベース付き Model-RT100 に対する 510(k)認可が無い
アクション	NDB とその他の機能を不能にする「ロールバック」バージョンソフトウェアを用意し、当該バージョンが適切に作動することを保証する。顧客に対する通知、改修確認用紙、据付指示書、及びユーザーマニュアルが送られる。質問は 1-866-344-8948 まで。
流通台数	1800 台
流通場所	米国全土および世界各地